

ARTÍCULO ORIGINAL

¿Afecta el tratamiento con corticoides en los periodos prenatal y posnatal el neurodesarrollo del recién nacido prematuro?

Marita Lardón, José Uberos, Eduardo Narbona

Servicio de Pediatría, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España

Introducción. Los glucocorticoides, ampliamente utilizados en el periodo perinatal, pueden asociarse con efectos adversos en el neurodesarrollo.

Objetivo. Analizar los resultados del tratamiento con corticoides en el periodo prenatal y en el posnatal en el neurodesarrollo de una cohorte de recién nacidos de muy bajo peso.

Materiales y métodos. Se hizo un estudio prospectivo de cohortes en los recién nacidos de muy bajo peso hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales de un hospital de tercer nivel entre el 2008 y el 2013. Se comparó el neurodesarrollo entre aquellos que no recibieron tratamiento prenatal con corticoides y quienes recibieron el esquema completo (dos dosis de 12 mg de betametasona) o el incompleto (una dosis). También, se compararon los resultados en el neurodesarrollo de los recién nacidos que no recibieron tratamiento posnatal y aquellos que sí (dexametasona sistémica a partir de la primera semana de vida). Se evaluó la función motora, la neurosensorial y la cognitiva, así como los trastornos de conducta durante los dos primeros años de vida.

Resultados. Se analizaron 225 recién nacidos de muy bajo peso; 83,6 % de las madres había recibido tratamiento prenatal con corticoides (esquema incompleto: 24 %; esquema completo: 59,6 %). Durante el periodo posnatal solamente el 13,3 % había recibido dexametasona sistémica. El seguimiento neurológico se llevó a cabo en 194 neonatos. En el análisis de regresión logística no se detectó que el tratamiento prenatal no el posnatal se asociara con más trastornos neurológicos, ni hubo diferencias significativas entre quienes recibieron el esquema completo y los que recibieron el incompleto durante el periodo prenatal.

Conclusión. Los resultados de este estudio no pudieron demostrar que el tratamiento perinatal con corticoides se asociara con peores resultados en el neurodesarrollo en recién nacidos de muy bajo peso.

Palabras clave: corticosteroides; dexametasona; betametasona; terapéutica; nacimiento prematuro; trastornos del neurodesarrollo.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i3.3394>

Does corticosteroid treatment during the pre and postnatal periods affect the neurodevelopmental outcome of premature newborns?

Introduction: Glucocorticoids, widely used in the perinatal period, may be associated with adverse neurodevelopmental effects.

Objectives: To analyze neurodevelopmental outcomes in a cohort of very low birth weight newborns treated with antenatal and/or postnatal corticosteroids.

Materials and methods: This was a prospective cohort study in which we included all very low birth weight babies admitted to the neonatal intensive care unit of a tertiary hospital between 2008 and 2013. We compared the neurodevelopment among very low birth-weight newborns who did not receive prenatal corticosteroid therapy and those who received a complete course (two doses of 12 mg betamethasone) and an incomplete course (one dose), and between those who did not receive postnatal corticosteroid therapy and those who received it (systemic dexamethasone after the first week of life). Motor, neurosensory and cognitive functions, as well as behavior disorders during the first two years of age were evaluated.

Results: A total of 225 very low birth weight newborns were analyzed; 83.6% received prenatal corticosteroid therapy (24% incomplete treatment schedule and 59.6% complete schedule). Only 13.3% received systemic dexamethasone during the postnatal period. Neurological monitoring was performed

Contribución de los autores:

Marita Lardón: diseño de la investigación, recolección de datos y escritura del manuscrito

Jose Uberos: diseño de la investigación, análisis de datos y revisión crítica del contenido del manuscrito

Eduardo Narbona: recolección de datos, interpretación de los resultados y revisión crítica del contenido del manuscrito

in 194 infants. Logistic regression analysis did not detect an association between prenatal and postnatal corticosteroid therapy and more neurological disorders, and no significant differences were found among those who received complete and incomplete courses of prenatal corticosteroid therapy.

Conclusion: These results did not demonstrate an association between perinatal corticosteroid therapy and worse neurodevelopmental outcomes in very low birth weight newborns.

Key words: Adrenal cortex hormones; dexamethasone; betamethasone; therapeutics; premature birth; neurodevelopmental disorders.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v37i3.3394>

Dado su poderoso efecto antiinflamatorio, el tratamiento posnatal con corticoides se utilizó ampliamente en la década de los 90 para facilitar la 'extubación' y reducir la incidencia de displasia broncopulmonar. Sin embargo, su uso se ha asociado en diversos estudios con efectos adversos a corto y largo plazo, como hipertensión arterial sistémica, hiperglucemia, retraso en el crecimiento, perforación intestinal, hemorragia digestiva, cardiomiopatía hipertrófica, infección y alteraciones en el neurodesarrollo (1-3). Por ello, en el 2002, la *Canadian Paediatric Society* y la *American Academy of Pediatrics* recomendaron evitar el uso rutinario de corticoides para la prevención y el tratamiento de la displasia pulmonar (4-8).

Se ha estudiado por separado el efecto de los corticoides en la primera semana de vida y después. Actualmente, el tratamiento precoz (≤ 7 días de vida) con dexametasona e hidrocortisona no se recomienda para la prevención de la displasia broncopulmonar, ya que los beneficios de este tratamiento no superan los efectos adversos a corto y largo plazo (9-11). Por otra parte, el uso tardío de la dexametasona (> 7 días) se reserva solamente para aquellos casos en los que no es posible la suspensión de la asistencia respiratoria mecánica, ocasiones en las que se utiliza siempre la menor dosis durante el menor tiempo posible (12).

Desde que en 1972 se introdujo el uso de corticoides en el periodo prenatal, este se ha asociado con una reducción del riesgo de síndrome de dificultad respiratoria, mortalidad, hemorragia intraventricular, conducto arterial persistente, enterocolitis necrosante y, probablemente, retinopatía del prematuro (13). Con base en la evidencia acumulada, desde 1994 los *National Institutes of Health* de los Estados Unidos recomiendan la administración de

corticoides en el periodo prenatal para todas las pacientes con riesgo de parto prematuro antes de las 34 semanas de gestación. A pesar de ello, algunos autores opinan que no existe suficiente evidencia para recomendar el uso de una o dos dosis de betametasona o dexametasona, o de un esquema único o múltiple. Además, tampoco existe certeza sobre el intervalo óptimo entre las dosis y se desconocen los efectos adversos que el tratamiento pueda tener a largo plazo en el neonato (14).

El objetivo del presente estudio fue analizar el resultado del tratamiento con corticoides en el neurodesarrollo durante los dos primeros años de edad corregida en una cohorte de recién nacidos de muy bajo peso tratados con dichos medicamentos durante el periodo prenatal o el posnatal.

Materiales y métodos

Pacientes

Se llevó a cabo un estudio prospectivo en el que se incluyeron todos los recién nacidos prematuros con un peso en el momento del nacimiento de menos de 1.500 g, hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Clínico San Cecilio de Granada (de tercer nivel), entre el 1° de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2013. Los criterios de exclusión fueron: malformación mayor detectable en el feto o el recién nacido, síndrome genético o alteraciones metabólicas.

Definiciones y variables

Factores perinatales. Se registraron las siguientes variables: edad de la madre, peso al nacer, edad de gestación, categoría de "pequeño para la edad de gestación", establecida según los parámetros del Estudio Transversal Español de Crecimiento (15), número de días de respiración mecánica invasiva, número de días de administración de oxígeno y de presión positiva continua, corioamionitis, uso de surfactante, sepsis precoz o tardía, displasia broncopulmonar (establecida según los criterios diagnósticos descritos por Jobe, *et al.*, en el 2001 y validados por la definición de consenso

Correspondencia:

Marita Lardón, Calle Gilbert Clos Portal 2, nº 3, 2º I, C.P: 18500, Guádix, Granada, España
Teléfono: (34) 685 849 748
arrayamar@hotmail.com

Recibido: 14/06/16; aceptado: 18/10/16

de los *National Institutes of Health* (16), grado de retinopatía del prematuro, presencia de conducto arterial persistente, grado de hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular y enterocolitis necrosante.

Corticoides en el periodo prenatal. El esquema utilizado en el hospital consiste en la administración por vía intramuscular de dos dosis de 12 mg de betametasona a la madre, separadas por un intervalo de 24 horas (esquema completo), o 48 a 72 horas antes del parto en mujeres embarazadas de 24 a 34 semanas en quienes se considere probable el parto en el plazo de una semana.

Corticoides en el periodo posnatal. Se usó dexametasona intravenosa en aquellos pacientes con displasia broncopulmonar establecida después de la primera semana de vida, pero más cerca de los 21 días de vida que de la semana, y en quienes no era posible suspender la respiración mecánica, en dosis de 0,075 mg/kg cada 12 horas durante tres días, la cual se redujo progresivamente (0,05 mg/kg cada 12 horas durante tres días; 0,025 mg/kg cada 12 horas durante dos días, y 0,01mg/kg cada 12 horas durante dos días) hasta completar 10 días de tratamiento (17). En ningún caso se administraron corticoides inhalados u otro tipo diferente a la dexametasona.

Seguimiento neurológico. Se llevó a cabo en la unidad de atención temprana, a cargo de un equipo compuesto por un neonatólogo, un neuropediatra, un psicólogo, un fisioterapeuta y un trabajador social. Los controles se hicieron a los 2, 6, 9, 12, 18 y 24 meses de edad corregida. Se analizaron las siguientes variables: trastorno motor (trastorno neuromotor leve, diparesia, hemiparesia y tetraparesia); trastorno sensorial auditivo (sordera neurosensorial); trastorno sensorial visual (miopía, pérdida de visión o estrabismo); deficiencia múltiple (deficiencia intelectual profunda asociada a alteraciones motoras más o menos graves o a alteraciones sensoriales o del comportamiento); trastorno de la conducta (autismo o espectro autista) y retraso psicomotor o cognitivo (inmadurez o retraso en el desarrollo, leve, moderado o grave).

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se usó la versión 15.0 del programa SPSS®. Tras realizar el análisis descriptivo de las variables del estudio, se utilizó la prueba t de Student para las variables cuantitativas y el test de ji al cuadrado para las cualitativas. Mediante el análisis de regresión logística multinomial se evaluó la asociación entre

las alteraciones en el neurodesarrollo y el uso de corticoides durante el periodo prenatal o el posnatal (variables independientes). Como variables de ajuste, se utilizaron las variables clínicas que, *a priori*, podían tener más repercusión en los resultados neurológicos del recién nacido (sepsis, conducto arterial persistente, edad de gestación y categoría de "pequeño para la edad de gestación"). Los resultados se expresaron mediante el *odds ratio* (OR) con su correspondiente intervalo de confianza (IC) del 95 %. Se consideró estadísticamente significativo el valor de $p < 0,05$.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario San Cecilio. Se respetó la confidencialidad de los datos y se obtuvo el consentimiento de los padres o tutores legales de todos los pacientes incluidos.

Resultados

Características de los pacientes y tratamiento con corticoides

Durante el periodo de estudio, ingresaron en la unidad de cuidados intensivos neonatales 237 niños prematuros con peso menor o igual a 1.500 g en el momento del nacimiento. Solo hubo un caso de síndrome genético (secuencia de Potter) y no se detectó en este grupo de recién nacidos ninguna alteración metabólica ni malformación grave.

No se obtuvo el consentimiento informado de los padres de 11 de los pacientes, por lo cual el número final de sujetos estudiados, tras excluir al recién nacido con síndrome de Potter, fue de 225. Las madres de la mayoría de los pacientes (83,6 %; $n=188$) recibieron tratamiento con corticoides durante el periodo prenatal; en 24 % ($n=54$) de los casos, se administró un esquema incompleto (una dosis de betametasona), mientras que en 59,6 % ($n=134$) se administró el esquema completo (dos dosis). Por otra parte, solamente 13,3 % ($n=30$) de los pacientes recibió tratamiento con corticoides durante el periodo posnatal (dexametasona sistémica).

Resultados del tratamiento

En el cuadro 1 se presentan los tres grupos en que se dividió a los pacientes según si habían recibido el tratamiento durante el periodo prenatal o no, y si el esquema había sido completo o incompleto. Los grupos fueron similares en cuanto al peso al nacer y la edad de gestación, siendo algo más inmaduros y más pequeños aquellos que no recibieron el

Cuadro 1. Análisis descriptivo de variables en los grupos divididos según si recibieron el esquema completo de corticoides en el periodo prenatal o el incompleto

	Maduración pulmonar		
	Frecuencia - media (IC _{95%} - %)		
	No	Esquema incompleto	Esquema completo
n	37	54	134
Edad de la madre (años)	30,3 (27,7-33,0)	30,9 (29,2-32,5)	31,5 (30,5-32,4)
Peso del recién nacido (g)	1.105 (1.007-1.202)	1.133 (1.050-1.216)	1.139 (1.087-1.190)
Edad de gestación (semanas)	28,4 (27,2-29,7)	28,5 (27,8-29,2)	28,9 (28,5-29,3)
Pequeño para la edad de gestación	14 (37,8)	11 (20,3)	37 (27,6)
Corioamnionitis	6 (16,2)	8 (14,8)	18 (13,4)
Sepsis precoz	4 (10,8)	10 (18,5)	12 (8,9)
Sepsis tardía	13 (35,1)	19 (35,1)	45 (33,5)
Conducto arterial persistente	12 (32,4)	23 (42,5)	56 (41,7)
Surfactante	20 (54,0)	27 (50,0)	51 (38,0)
Administración de oxígeno (días)	23,8 (13,4-34,2)	30,5 (21,8-39,3)	32,6 (22,5-42,7)
Presión positiva continua (días)	4,8 (2,7-6,9)	6,9 (4,8-9,1)	5,4 (4,2-6,5)
Respiración mecánica invasiva (días)	7,4 (2,9-11,8)	5,4 (2,9-7,9)	7,5 (4,7-10,3)
Displasia broncopulmonar	12 (32,4)	23 (42,5)	56 (41,7)
Retinopatía del prematuro	10 (27,0)	14 (25,9)	34 (25,3)
Grado 1	4	5	16
Grado 2	3	0	2
Grado 3	3	9	16
Plus	4 (10,8)	5 (9,2)	9 (6,7)
Enterocolitis necrosante	10 (2,7)	7 (1,3)	23 (17,1)
Grado 1	5	7	13
Grado 2	4	0	5
Grado 3	1	0	5
Hemorragia intraventricular	9 (24,3)	12 (22,2)	29 (21,6)
Grado 1	5	6	19
Grado 2	3	4	6
Grado 3	1	1	2
Grado 4	0	1	2
Leucomalacia periventricular	8 (21,6)	10 (18,5)	24 (17,9)

En las variables de edad materna, peso del recién nacido, edad de gestación, días de administración de oxígeno, presión positiva continua y respiración mecánica invasiva, se indica el promedio y, entre paréntesis, el intervalo de confianza de 95 %. En el resto de variables se indican la frecuencia y, entre paréntesis, el porcentaje.

tratamiento en el periodo prenatal, aunque dicha diferencia no tuvo significación estadística (edad de gestación media: 28,4 semanas sin tratamiento en periodo prenatal Vs. 28,5 con esquema incompleto Vs. 28,9 con esquema completo). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos en cuanto al número de días de administración de oxígeno y con presión positiva continua o respiración mecánica invasiva.

Desde el punto de vista de las infecciones, los pacientes expuestos al tratamiento en el periodo prenatal tuvieron una incidencia de corioamnionitis y de sepsis precoz o tardía similar a la de los no expuestos (13,4 Vs. 16,2; 8,9 Vs. 10,8; 33,5 Vs. 35,1, respectivamente, sin diferencias estadísticamente significativas). Tampoco, se registraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a los casos de retinopatía del prematuro, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular y enterocolitis necrosante.

El seguimiento neurológico se llevó a cabo en el 86,2 % (n=194) de los pacientes, ya que 31 de ellos murieron (cuadro 2). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los resultados neurológicos entre los distintos grupos analizados.

En el cuadro 3 se evidencia que, tras el análisis de regresión logística ajustado, en el cual se utilizaron como variables de ajuste la sepsis, el conducto arterial persistente, la edad de gestación y la categoría de "pequeño para la edad de gestación", el tratamiento con corticoides en el periodo prenatal no se asoció con un mayor número de trastornos neurológicos en quienes recibieron el tratamiento comparados con quienes no lo recibieron, independientemente de si el esquema era completo o incompleto. En el cuadro 4 se consignaron los resultados en el neurodesarrollo tras el tratamiento con corticosteroides en el periodo posnatal y, con el ajuste por las mismas variables clínicas

Cuadro 2. Resultados neurológicos según si los participantes recibieron esquema completo o incompleto de corticosteroides en el periodo prenatal

	Maduración pulmonar Frecuencia (%)		
	No	Esquema incompleto	Esquema completo
Trastorno motor	7 (18,9)	5 (9,2)	25 (18,6)
Leve	3	4	16
Diparesia	1	0	4
Hemiparesia	1	10	3
Tetraparesia	2		2
Trastorno sensorial visual	4 (10,8)	5 (9,2)	17 (12,6)
Trastorno sensorial auditivo	2 (5,4)	3 (5,5)	10 (7,4)
Retraso cognitivo	18 (48,6)	19 (35,1)	62 (46,2)
Leve	15	17	55
Moderado	3	2	6
Grave	0	0	1
Trastorno de conducta	2	1	6
Deficiencia múltiple	1	0	5

Cuadro 3. Resultados del análisis de regresión logística para los trastornos neurológicos registrados tras recibir tratamiento con corticoides en el periodo prenatal

	Maduración pulmonar (n: 188)	
	Esquema incompleto (n=54) OR (IC _{95%})	Esquema completo (n=134) OR (IC _{95%})
Trastorno motor	0,41 (0,15-1,10)	0,59 (0,25-1,38)
Trastorno visual	0,54 (0,10-2,84)	1,08 (0,28-4,17)
Trastorno auditivo	0,87 (0,12-6,11)	1,19 (0,22-6,26)
Retraso cognitivo	0,51 (0,15-1,74)	0,84 (0,28-2,46)
Trastorno de conducta	0,26 (0,02-3,29)	0,72 (0,13-4,01)
Deficiencia múltiple	-	1,60 (0,14-18,3)

que aparecen en el cuadro 2, no se evidenciaron diferencias significativas, salvo en el caso del trastorno sensorial auditivo (OR=0,15; p<0,05).

Discusión

Sin menospreciar el tamaño reducido de la muestra del estudio, los resultados obtenidos no evidenciaron una asociación entre los efectos adversos en el neurodesarrollo y el tratamiento con corticoides en el periodo prenatal o en el posnatal a partir de la semana de vida.

En los resultados presentados en el cuadro 1, llama la atención que aquellos recién nacidos cuyas madres no recibieron tratamiento en el periodo prenatal precisaron un número similar de días de administración de oxígeno, de presión positiva continua y de asistencia respiratoria mecánica, y presentaron una morbilidad parecida

Cuadro 4. Resultados del análisis de regresión logística para los trastornos neurológicos registrados tras recibir tratamiento con corticoides en el periodo posnatal

	Tratamiento posnatal con corticoides (n=30) OR (IC _{95%})
Trastorno motor	0,70 (0,29-1,66)
Trastorno sensorial visual	0,44 (0,13-1,52)
Trastorno sensorial auditivo	0,15 (0,02-0,91) *
Retraso cognitivo	0,36 (0,09-1,38)
Trastorno de conducta	1,18 (0,10-13,6)
Deficiencia múltiple	0,30 (0,02-3,93)

* p<0,05

por condiciones como la displasia broncopulmonar, el conducto arterial persistente, la hemorragia intraventricular y la retinopatía del prematuro. Una posible explicación sería que, a partir del 2010 y durante los cinco años del estudio, se implantaron nuevas modalidades de asistencia respiratoria con volumen garantizado, y hubo algunas modificaciones en cuanto a la nutrición, el uso del surfactante y la cafeína. Por lo tanto, sería recomendable dividir a los pacientes en dos grupos en función del año de ingreso, para poder valorar mejor estos resultados. Con respecto a la enterocolitis necrosante, también llamó la atención su aumento (17,1 %) en los recién nacidos que recibieron tratamiento para la maduración pulmonar completa, lo cual podría responder al efecto de otras variables como la edad de gestación y el tipo de nutrición, por lo que sería interesante utilizarlas como variables de ajuste para poder sacar conclusiones.

En cuanto al tratamiento con corticoides después de la primera semana de vida, en los artículos de referencia se encontraron discrepancias sobre si la dexametasona produce o no alteraciones en el neurodesarrollo. En el estudio de Stark, *et al.*, al igual que en este, se observó que la incidencia de muerte o de alteraciones en el neurodesarrollo entre los 18 y los 22 meses de edad en una cohorte de recién nacidos con extremo bajo peso, tratados de forma precoz con dexametasona para la prevención de la enfermedad pulmonar crónica, era similar a la del grupo placebo, aunque debe tenerse en cuenta que un porcentaje considerable de pacientes del grupo placebo fue tratado con corticoides en algún momento durante su hospitalización (18).

Por su parte, Cheong, *et al.*, no registraron cambios en la tasa de parálisis cerebral infantil ni en la discapacidad a los dos años de edad en recién nacidos con extremo bajo peso al nacer, a pesar de

las mejoras en la respiración mecánica asistida y de la disminución significativa en el uso de corticoides en el periodo posnatal, entre 1991 y 2005 (7). En un ensayo clínico aleatorio y controlado con placebo se evidenció que el tratamiento con dexametasona de los 15 a los 25 días de vida durante 42 días disminuía el riesgo de displasia broncopulmonar en recién nacidos de muy bajo peso y no incrementaba el riesgo combinado de muerte o alteración mayor en el neurodesarrollo (19). Por el contrario, Needelman, *et al.*, comprobaron que la dexametasona se asociaba con resultados adversos en el neurodesarrollo en recién nacidos con muy bajo peso, por lo cual concluyeron que debería emplearse únicamente en neonatos de alto riesgo y durante el menor tiempo posible (20).

Es lógico pensar que cuanto mayor sea la dosis de corticoides, más elevado es el riesgo de presentar un trastorno en el neurodesarrollo. Wilson-Costello, *et al.*, encontraron que cada incremento de 1 mg/kg por dosis de corticoides se asociaba con una reducción de dos puntos en el índice de desarrollo mental y con un aumento del riesgo de parálisis cerebral infantil en una cohorte de recién nacidos con muy bajo peso al nacer evaluados entre los 18 y los 22 meses de edad corregida (21). En otro estudio, Lim, *et al.*, no encontraron diferencias en cuanto a daños en el neurodesarrollo entre el grupo de recién nacidos de muy bajo peso tratados con dexametasona y el grupo de control, aunque en el subgrupo de pacientes tratados con dexametasona las dosis acumuladas de más de 5 mg/kg sí se relacionaron con peores resultados en el neurodesarrollo (22).

Sin embargo, a diferencia de lo que cabría esperar, en la revisión sistemática de Onland, *et al.*, las dosis altas acumuladas de dexametasona, administradas después de la primera semana de vida, disminuyeron el riesgo de displasia broncopulmonar, sin incrementar el riesgo de secuelas en el neurodesarrollo en prematuros con respiración mecánica asistida; incluso en aquellos casos en los que el tratamiento se inició entre los 7 y 14 días de vida, el riesgo de muerte o de parálisis cerebral infantil decreció en 6,2 % y el riesgo de un índice de desarrollo mental inferior a -2 desviaciones estándar decreció en 6,6 % por cada incremento en mg/kg de la dosis acumulada de dexametasona (23). En el metaanálisis de Onland, *et al.*, tras comparar las dosis altas de dexametasona (>2,7 mg/kg) con las bajas (\leq 2,7 mg/kg), se observó que la dosis de dexametasona no afectaba la tasa de muerte y de alteraciones en el neurodesarrollo,

aunque las dosis altas eran más efectivas que las bajas para reducir la aparición de displasia broncopulmonar (24).

Debe tenerse en cuenta que, en el presente estudio, las dosis de dexametasona fueron bajas (\leq 0,075 mg/kg), lo cual puede explicar los resultados obtenidos. Podemos concluir que la información actual es insuficiente para hacer recomendaciones sobre las dosis y el tipo de corticoide más indicado, aunque en el caso de este estudio tuvo interés para el análisis de los resultados (25,26).

Al igual que ocurre con los corticoides en el periodo posnatal, diversos autores han expresado la sospecha de que su administración durante el periodo prenatal también podría asociarse con alteraciones en el neurodesarrollo a largo plazo. Por el contrario, en la revisión sistemática de Sotiriasis, *et al.*, se concluyó que el esquema único de corticoides en el periodo prenatal en mujeres con alto riesgo de parto prematuro parece mejorar los resultados en el neurodesarrollo de los recién nacidos con menos de 34 semanas de gestación (27).

Por otro lado, Miyazaki, *et al.*, encontraron que el tratamiento con corticoides en el periodo prenatal se asoció significativamente con una reducción en la mortalidad durante los tres primeros años de vida en los recién nacidos con muy bajo peso que presentaron corioamnionitis histológica, aunque no hallaron cambios en los resultados del neurodesarrollo en comparación con los no tratados (28). Eriksson, *et al.*, observaron que los prematuros de 24 a 34 semanas cuyas madres habían sido tratadas con corticoides en el periodo prenatal tenían menor riesgo de síndrome de dificultad respiratoria, muerte neonatal tardía, displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro, hemorragia intraventricular y parálisis cerebral infantil, sin que se registrara un aumento del riesgo de alteraciones neurosensoriales a largo plazo, aunque sí observaron un aumento en la tasa de epilepsia en varones (29). Wong, *et al.* (30), evidenciaron que los prematuros de menos de 29 semanas cuyas madres habían sido tratadas con un esquema completo de corticoides en el periodo prenatal presentaban tasas de supervivencia más elevadas y tasas más bajas de hemorragia intraventricular y enterocolitis necrosante, en comparación con los expuestos al esquema incompleto o con quienes no recibieron tratamiento. Estos autores no observaron diferencias significativas en los resultados en el neurodesarrollo en los niños de dos a tres años de edad.

En el estudio de Chawla, *et al.* (31), se observó que el esquema completo de corticoides en el periodo prenatal en una cohorte de recién nacidos con muy bajo peso se asoció con un incremento en la supervivencia sin consecuencias neurológicas de los 18 a los 22 meses de edad, es decir, aquella supervivencia sin parálisis cerebral infantil, ceguera, sordera o retraso cognitivo, en comparación con aquellos no expuestos o que habían recibido el esquema incompleto. En el presente estudio, no se pudieron demostrar diferencias en los resultados en el neurodesarrollo entre el esquema completo y el incompleto.

En otros estudios se ha comparado la betametasona con la dexametasona en el periodo prenatal. En el estudio de Lee, *et al.* (32), se compararon los resultados adversos en el desarrollo neurológico a la edad corregida de 18 a 22 meses en recién nacidos con muy bajo peso al nacer no expuestos a corticoides o expuestos a dexametasona o betametasona en el periodo prenatal. Se evidenció que aquellos expuestos a betametasona tenían mayores probabilidades de un neurodesarrollo normal y menor riesgo de pérdida de audición, en comparación con los no expuestos a corticoides o aquellos que recibieron dexametasona. En la revisión de Cochrane de 2013 (33), se evidenció que la dexametasona en el periodo prenatal podía tener algunos beneficios en comparación con la betametasona, tales como menor probabilidad de hemorragia intraventricular y menor tiempo de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos neonatales; no obstante, aún no está claro si un corticoide (o esquema) tiene ventajas sobre otro.

La principal debilidad del presente estudio es que se trató de una muestra pequeña, especialmente la del grupo de recién nacidos que recibieron corticoides durante el periodo posnatal (solo 30), por lo cual se requiere mucha prudencia al interpretar los resultados.

Aunque los resultados de este estudio coinciden con lo reportado en otros, sería conveniente ampliar el periodo de seguimiento y el tamaño de la muestra, comparar diversos corticoides entre sí y estudiar otras vías de administración, como por inhalación, antes de adelantar conclusiones definitivas.

Teniendo en cuenta las limitaciones del estudio ya mencionadas, se puede concluir que el tratamiento con corticoides en el periodo prenatal y en el posnatal a partir de la semana de vida, no se asoció con peores resultados en el neurodesarrollo de la cohorte estudiada de recién nacidos de muy bajo peso.

Agradecimientos

A la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Clínico San Cecilio de Granada, España.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen potenciales conflictos de intereses.

Financiación

En esta investigación no se contó con fuente de financiación externa.

Referencias

1. **Barrington KJ.** The adverse neuro-developmental effects of postnatal steroids in the preterm infant: A systematic review of RCTs. *BMC Pediatr.* 2001;1:1. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2431-1-1>
2. **Shinwell ES, Karplus M, Reich D, Weintraub Z, Blazer S, Bader D, et al.** Early postnatal dexamethasone treatment and increased incidence of cerebral palsy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2000;83:F177-81. <http://dx.doi.org/10.1136/fn.83.3.F177>
3. **Murphy BP, Indur TE, Huppi PS, Warfield S, Zientara GP, Kikinis R, et al.** Impaired cerebral cortical gray matter growth after treatment with dexamethasone for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics.* 2001;107:217-21.
4. **American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn and Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee.** Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics.* 2002;109:330-8.
5. **Walsh MC, Yao Q, Horbar JD, Carpenter JH, Lee SK, Ohlsson A.** Changes in the use of postnatal steroids for bronchopulmonary dysplasia in 3 large neonatal networks. *Pediatrics.* 2006;118:e1328-35.
6. **Yoder BA, Harrison M, Clark RH.** Time-related changes in steroid use and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Pediatrics.* 2009;124:673-9.
7. **Cheong JL, Anderson P, Roberts G, Duff J, Doyle LW, Victorian Infant Collaborative Study Group.** Postnatal corticosteroids and neurodevelopmental outcomes in extremely 15 year experience in Victoria, Australia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98:F32-6. <http://dx.doi.org/10.1136/fetalneonatal-2011-301355>.
8. **Tapia JL, Kattan J.** Corticoides postnatal y displasia broncopulmonar: beneficios versus riesgos. *Rev Chil Pediatr.* 2003;74:70-80. <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062003000100010>
9. **Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL.** Early (<8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;5: CD001146. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001146.pub4>
10. **Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW.** Early (<8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;1: CD001146. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001146.pub3>

11. **Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL.** Postnatal hydrocortisone for preventing or treating bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A systematic review. *Neonatology.* 2010;98:111-7. <http://dx.doi.org/10.1159/000279992>
12. **Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL.** Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;5:CD001145. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001145.pub3>
13. **Roberts D, Dalziel S.** Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD004454. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub2>
14. **Romejko-Wolniewicz E, Teliga-Czajkowska J, Czajkowski K.** Antenatal steroids: Can we optimize the dose? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014;26:77-82. <http://dx.doi.org/10.1097/GCO.0000000000000047>
15. **Carrascosa A, Ferrández A, Yeste D, García-Dihinx J, Romo A, Copil A, et al.** Spanish cross-sectional growth study 2008. Part I: Weight and height values in newborns of 26-42weeks of gestational age. *An Pediatr (Barc).* 2008;68:544-51.
16. **Jobe AH, Bancalari E.** Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1723-9. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.2011060>
17. **Young TE, Mangum B.** Neofax: Manual de drogas neonatológicas. 18 edición. Madrid: Panamericana; 2006.
18. **Stark AR, Carlo WA, Vohr BR, Papile CA, Saha S, Baver CR.** Death or neurodevelopmental impairment at 18 to 22 months corrected age in a randomized trial of early dexamethasone to prevent death or chronic lung disease in extremely low birth weight infants. *J Pediatr.* 2014;164:34-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.07.027>
19. **O'Shea TM, Washburn LK, Nixon PA, Goldstein DJ.** Follow-up of a randomized placebo-controlled trial of dexamethasone to decrease the duration of ventilator dependency in very low birth weight infants: Neurodevelopmental outcomes at 4 to 11 years of age. *Pediatrics.* 2007;120:594-602.
20. **Needelman H, Evans M, Roberts H, Sweney M, Bodensteiner JB.** Effects of postnatal dexamethasone exposure on the developmental outcome of premature infants. *J Child Neurol.* 2008;23:421-4. <http://dx.doi.org/10.1177/0883073807309232>
21. **Wilson-Costello D, Walsh MC, Langer JC, Guillet R, Lupton AR, Stoll BJ.** Impact of postnatal corticosteroid use on neurodevelopment at 18 to 22 months adjusted age: Effects of dose, timing, and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2009;123:e430-7. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-1928>
22. **Lim G, Lee BS, Choi YS, Park HW, Chung ML, Choi HJ, et al.** Delayed dexamethasone therapy and neurodevelopmental outcomes in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Neonatol.* 2015;56:261-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2014.11.006>
23. **Onland W, Offringa M, DeJaegere AP, van Kaam AH.** Finding the optimal postnatal dexamethasone regimen for preterm infants at risk of bronchopulmonary dysplasia: A systematic review of placebo-controlled trials. *Pediatrics.* 2009;123:367-77. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2008-0016>
24. **Onland W, De Jaegere AP, Offringa M, van Kaam AH.** Effects of higher versus lower dexamethasone doses on pulmonary and neurodevelopmental sequelae in preterm infants at risk for chronic lung disease: A meta-analysis. *Pediatrics.* 2008;122:92-101. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2007-2258>
25. **Gupta S, Prasanth K, Chen CM, Yeh TF.** Postnatal corticosteroids for prevention and treatment of chronic lung disease in the preterm newborn. *Int J Pediatr.* 2012;2012:315642. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/315642>
26. **Jarreau PH, Fayon M, Baud O, Autret-Leca E, Danan M, de Verdelhan A, et al.** The use of postnatal corticosteroid therapy in premature infants to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia: Current situation and recommendations. *Arch Pediatr.* 2010;17:1480-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2010.07.013>
27. **Sotiriadis A, Tsiami A, Papatheodorou S, Baschat AA, Sarafidis K, Makrydimas G.** Neurodevelopmental outcome after a single course of antenatal steroids in children born preterm: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2015;125:1385-96. <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0000000000000748>
28. **Miyazaki K, Furuhashi M, Ishikawa K, Tamakoshi K, Hayashi K, Kai A.** Long-term outcomes of antenatal corticosteroids treatment in very preterm infants after chorioamnionitis. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292:1239-46. <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-015-3762-6>
29. **Eriksson L, Haglund B, Ewald U, Odland V, Kieler H.** Short and long-term effects of antenatal corticosteroids assessed in a cohort of 7827 children born preterm. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88:933-8. <http://dx.doi.org/10.1080/00016340903111542>
30. **Wong D, Abdel-Latif M, Kent A, NICUS Network.** Antenatal steroid exposure and outcomes of very premature infants: A regional cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99:F12-20. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2013-304705>
31. **Chawla S, Bapat R, Pappas A, Bara R, Zidan M.** Neurodevelopmental outcome of extremely premature infants exposed to incomplete, no or complete antenatal steroids. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26:1542-7. <http://dx.doi.org/10.3109/14767058.2013.791273>
32. **Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network.** Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants exposed prenatally to dexamethasone versus betamethasone. *Pediatrics.* 2008;121:289-96. <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2007-1103>
33. **Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA.** Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;CD006764. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006764.pub3>